

## Galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung

**Publication number:** DE4221256

**Publication date:** 1994-01-05

**Inventor:** GROS UDO DR (DE); ROEDING JOACHIM DR (DE); STANZL KLAUS DR (DE); ZASTROW LEONHARD DR (DE)

**Applicant:** LANCASTER GROUP AG (DE)

**Classification:**

- **International:** A61K8/14; A61K8/70; A61K9/127; A61K8/14; A61K8/30; A61K9/127; (IPC1-7): A61K9/127

- **european:** A61K8/14; A61K8/70; A61K9/127

**Application number:** DE19924221256 19920626

**Priority number(s):** DE19924221256 19920626

**Also published as:**



WO9400110 (A1)



EP0647132 (A1)



HU211644 (A9)



FI946058 (A)



EP0647132 (A0)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE4221256

Galenic compositions can be applied into the skin thanks to novel micro-aggregates as excipients. The object of the invention is to make available for the therapeutical and diagnostic use on the skin or for systemic application pharmacological active substances in a biologically and chemically inert excipient, allowing deeper penetration into the skin or the transcutaneous transport. For that purpose, a galenic composition for topical use contains asymmetrical lamellar aggregates consisting of phospholipids, pharmacological active substances and fluorocarbons or fluorocarbon mixtures, the amount of fluorocarbons lying in a range from 1 to 100 % by weight/volume, in a pharmaceutical excipient appropriate for topical use. The galenic composition is prepared by emulsifying its components and by using it in salves, creams , lotions, pastes, gels, powders or on a plaster or bandage, or in a spray.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift  
(10) DE 42 21 256 A 1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>:  
A 61 K 9/127

DE 42 21 256 A 1

(21) Aktenzeichen: P 42 21 256.1  
(22) Anmeldetag: 26. 6. 92  
(43) Offenlegungstag: 5. 1. 94

(71) Anmelder:  
Lancaster Group AG, 65185 Wiesbaden, DE  
  
(74) Vertreter:  
Felke, H.; Walter, W., Pat.-Anwälte, 10367 Berlin

(72) Erfinder:  
Groß, Udo, Dr., O-1090 Berlin, DE; Röding, Joachim,  
Dr., 6200 Wiesbaden, DE; Stanzl, Klaus, Dr., 5401  
Waldesch, DE; Zastrow, Leonhard, Dr., O-1141  
Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung

(57) Die Erfindung betrifft galenische Zusammensetzungen, die mit Hilfe neuartiger Mikroaggregate als Träger in die Haut eingebracht werden. Aufgabe der Erfindung ist es, pharmakologische Wirkstoffe in einem biologisch und chemische inerten Träger für die therapeutische und diagnostische Anwendung auf der Haut oder zur systemischen Anwendung verfügbar zu machen und dabei ein tieferes Eindringen in die Haut oder den transkutanen Transport zu ermöglichen. Gemäß der Erfindung erfolgt dies durch eine galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung, die asymmetrische lamellare Aggregate enthält, bestehend aus Phospholipiden, pharmakologischen Wirkstoffen und Fluorcarbonen oder Fluorcarbongemischen, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100% Gewicht/Volumen liegt, in einem für die topische Anwendung geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff. Die Herstellung erfolgt durch Emulgierung der entsprechenden Bestandteile und die Verwendung in Salben, Cremes, Lotions, Pasten, Gelen, Pudern oder auf einem Verband oder Pflaster bzw. mittels eines Sprays.

DE 42 21 256 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmakologische Zusammensetzungen auf Basis von Wirkstoffen, die mit Hilfe neuartiger Mikroaggregate als Träger in die Haut eingebracht werden. Die Anwendung relevanter Wirkstoffe ist auch am Auge möglich.

Es ist bekannt, pharmakologische Wirkstoffe liposomal zu ver kapseln und als Dermatika topisch zu applizieren. In der DE-A-35 42 773 (J. Mueller) wird Triamcinolonacetonid als dermatologischer Wirkstoff vorgeschlagen. Normalerweise werden hydrophile Wirkstoffe aus einer wäßrigen Lösung liposomal eingeschlossen. Der Einschluß von wasserunlöslichen lipophilen Wirkstoffen ist dagegen auf diese Weise nicht möglich.

Es wurde deshalb u. a. vorgeschlagen, biologisch inerte Träger (carrier) z. B. Fluorcarbone zum Transport pharmakologischer Wirkstoffe zu verwenden. In EP-A-91313 (York) werden Fluorcarbone mit einem Dampfdruck zwischen 1 bis 16 mmHg vorgeschlagen, die als Träger von wasserempfindlichen bzw. wasserunlöslichen Wirkstoffen fungieren und auf der Haut oder am Auge angewendet werden. Nach dem Verdampfen des Fluorcarbons bleibt der Wirkstoff auf der Haut in einer dosierten Menge zurück. In EP-A-105584 (Yuha) wird ein Verfahren beschrieben, das mit Hilfe einer Fluorcarbon-Emulsion die Wirkung von Pharmaka für die Chemo- und Strahlentherapie von hypoxischen Krebszellen sensibilisiert. Die Wirkstoffe können sowohl hydrophiler als auch lipophiler Natur sein und gemeinsam bzw. unabhängig von der Fluorcarbon-Emulsion appliziert werden. Die Emulsion ist als eine konventionelle O/W-Emulsion anzusehen, die zur Emulgierung bekannte Emulgatoren verwendet.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, pharmakologische Wirkstoffe in einem biologisch und chemisch inerten Träger für die therapeutische und diagnostische Anwendung auf der Haut oder am Auge oder zur systemischen Anwendung verfügbar zu machen und dabei ein tieferes Eindringen in die Haut oder den transkutanen Transport zu gewährleisten.

Erfundungsgemäß besteht eine galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung aus einem Fluorcarbone enthaltenden lamellaren Phospholipid-Aggregat als Träger für pharmakologische Wirkstoffe, wobei der Anteil an Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch im Bereich von 1 bis 100% Gewicht/Volumen liegt.

Überraschenderweise erfolgt eine Wechselwirkung zwischen dem Fluorcarbon, dem Wirkstoff und dem Phospholipid zu einem asymmetrischen lamellaren Aggregat mit besonderen Eigenschaften gegenüber dem dermalen System. Diese neuen Aggregate tragen im Unterschied zu den bekannten wäßrigen Liposomen (Vesikel) in ihrem Kern hydrophobe Fluorcarbone und bilden somit Monolayer mit inverser Anordnung, woran sich gegebenenfalls ein Aufbau von Bilayer-Schichten anschließt. Erfundungsgemäß weisen die lamellaren Aggregate daher eine asymmetrische Struktur auf im Unterschied zu den bekannten symmetrischen Vesikeln. Wegen dieser Besonderheit ihrer strukturellen Anordnung werden die neuartigen Aggregate als asymmetrische lamellare Träger bezeichnet. Ihre außergewöhnliche kolloidchemische Stabilität ist auf die lamellare Struktur und auf die Oberflächenladung der Aggregate zurückzuführen. Letztere ist auf die Auswahl geeigneter Phospholipide bzw. deren Mischungen natürlicher wie auch synthetischer Provenienz zurückzuführen. In erster Linie sind für eine vorteilhafte Wirkung in diesem Sinne elektrisch geladene Phospholipide wie Phosphatidylethanolamin (PE), N-Acyl-PE, N-Acetyl-PE oder Phosphatidsäure (PA) neben Phosphatidylcholin im Konzentrationsbereich von 10 bis 99% verantwortlich.

In dem Kern dieser Aggregate befindet sich das Fluorcarbon als lipophiler Stoff. Die lamellare Struktur und ihre asymmetrische Anordnung wurde durch  $^{31}\text{P}$ -NMR und insbesondere durch spezielle elektronenmikroskopische Untersuchungen nachgewiesen. Die Teilchengrößen und -verteilungen wurden durch QLS-Untersuchungen bestimmt. Diese bewegen sich zwischen 50 und 1000 nm Teilchendurchmesser. Die Teilchengrößen sind abhängig von der Energieintensität des Homogenisierungsverfahrens.

Es können eine Vielzahl von Fluorcarbonen eingesetzt werden, z. B. aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bicyclische und gegebenenfalls fluoralkylsubstituierte Fluorcycloalkane, perfluorierte aliphatische oder bicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-Ethen oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind solche Fluorcarbone wie Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(Butyl)ethen oder Bis-Fluor(Hexyl)ethen oder C<sub>6</sub>–C<sub>9</sub>-Perfluoralkane.

Dabei liegt der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 1 bis 100% w/v, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100%. Ein besonders bevorzugter Bereich ist der von 70 bis 100% w/v.

Als Phospholipide werden erfundungsgemäß natürliche Phospholipide wie Sojalecithin und Eilecithin, synthetische Phospholipide sowie hydrierte Lecithine, z. B. Phospholipone H, und/oder teilhydrierte Phospholipide eingesetzt. Bei diesen Phospholipiden liegt der Gehalt an Phosphatidylcholin im Bereich von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 30 bis 99 Gew.-%, insbesondere 70 bis 90 Gew.-%, d. h. in den meisten Fällen erfolgt eine Anreicherung an Phosphatidylcholin bei den Phospholipiden.

Neben Phosphatidylcholin können auch Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 5 Gew.-% vorhanden sein.

Die angesprochene Wirkung der Phospholipide wird durch entsprechende negative Zeta-Potentiale und durch die Messung von Ladungsdichten (bei Titration mit einem kationischen Polyelektrolyten) verifiziert.

Die Abhängigkeit der Penetrationsgeschwindigkeit und der Eindringtiefe von der Teilchengröße der Aggregate konnte durch separate Untersuchungen im Tierexperiment mit markierten verkapselten Fluorcarbonen experimentell bestimmt werden. Danach wandern kleinere Teilchen schneller und tiefer in das Hautgewebe als größere Partikel. Die Auswahl von Fluorcarbonen bzw. deren Mischungen nach ihrer Lipidlöslichkeit (dargestellt durch ihre kritische Löslichkeitstemperatur CST in n-Hexan) erlaubt als ein weiteres wichtiges Kriterium die Regelung der Verweilzeit im Gewebe. Während z. B. Perfluortributylamin (F-TBA, CST 59° C) mit einem hohen CST-Wert und schlechter Lipidlöslichkeit eine größere Verweilzeit aufweist, wird im Gegensatz dazu Perfluordecalin (PFD, CST 22° C) aber auch F-Butyltetrahydrofuran, F-Hexan und andere entsprechend schnel-

ler aus dem Gewebe abgegeben. Mit Hilfe von Fluorcarbonmischungen lassen sich auf diese Weise gezielt Systeme mit gewünschten CST-Werten d. h. Lipid- und Membranlöslichkeiten bezüglich der beabsichtigten Anwendung herstellen.

Der Gehalt der Fluorcarbone als Wirkstoffträger in den lamellaren Aggregaten kann entsprechend dem Anwendungszweck zwischen 1 und 100% w/v variieren. Als Fluorcarbone kommen insbesondere in Betracht: aliphatische geradkettige und verzweigte Alkane mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Perfluorhexan, Perfluoroctan, Perfluorononan; mono- oder bicyclische Cycloalkane, die gegebenenfalls F-alkylsubstituiert sind, wie z. B. Perfluormethylcyclohexan, Perfluordecalin; aliphatische tertiäre Amine, N-haltige Polycyclen, wie z. B. Perfluortripropylamin, Perfluortributylamin, F-Cyclohexylmethylmorpholin; Perfluorether, wie aliphatische Ether, F-Alkyl-Furane, bicyclische und substituierte bicyclische Ether mit 2 oder 3 Sauerstoffatomen im Molekül, wie z. B. Perfluordihexylether, Perfluorbutyltetrahydrofuran, Perfluorpolyyether; Perfluoralkylhalogenide, wie z. B. Perfluorooctylbromid, Perfluorhexylbromid, Perfluorooctylchlorid; Bis-F(Alkyl)ethene, wie z. B. Bis-F(Butyl)ethene, Bis-F(Hexyl)ethene.

Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Gase wie O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> zu transportieren. Hochfluorierte Kohlenwasserstoffverbindungen sind im Sinne dieser Erfindung solche, bei denen die meisten Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind, wie z. B. die Bis-F(Alkyl)ethene, die nachweislich chemisch und biologisch inert und damit untoxisch sind. Dies wird meist dann erreicht, wenn etwa bis zu 90% der Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Fluorcarbone, bei denen wenigstens 95% der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98% und am bevorzugtesten 100%.

Es können auch einzelne Fluoratome durch andere Halogenatome wie Brom oder Chlor ersetzt sein.

Als Phospholipide kommen natürlich auftretende Phospholipide wie Soja- oder Eilecithin in Frage, sowie auch synthetisch herstellbare Lecithine (Phospholipide), die insgesamt als hautfreundlich und hautpflegend bekannt sind. Wegen der vorteilhaften Wirkung auf die Stabilität der asymmetrischen lamellaren Aggregate kommen vorzugsweise Phospholipidmischungen mit einem Anteil von 10 bis 99% an Phosphatidylcholin neben weiteren natürlich auftretenden Begleitprodukten zur Verwendung. Der Phospholipidgehalt in der kosmetischen Formulierung bewegt sich zwischen 0,5 und 20 Prozent.

Die neuen lamellaren Phospholipidaggregate haben die vorteilhafte Eigenschaft nach topischer Anwendung das Stratum corneum zu überwinden und in dem epidermalen und dermalen Bereich sowie im angrenzenden Gewebe den pharmazeutischen Wirkstoff verfügbar zu machen oder dem Gefäß zur systemischen Aufnahme bereitzustellen. Diese Penetrationseigenschaften werden erfundungsgemäß ausgenutzt, um Pharmaka in Wechselwirkung mit dem Fluorcarbon und dem Phospholipid in das Hautgewebe zu befördern und dort oder an anderer Stelle einen gewünschten therapeutischen oder diagnostischen Effekt zu erzielen. Dies erfolgt im Gegensatz zu den im Stand der Technik genannten Erfindungsbeschreibungen, die nicht den Transport der Fluorcarbone in tieferliegende Regionen der Haut gestatten. Die bekannten Verfahren sind in bezug auf den beanspruchten Effekt wirkungslos.

Die erfundungsgemäße galenische Zusammensetzung enthält als pharmakologische Wirkstoffe insbesondere solche der folgenden Gruppe:  
dermatologische Wirkstoffe, wie zum Beispiel Virustatika oder viruzide Arzneistoffe, Antimykotika, Heparine (z. B. Heparin-Calcium, Heparin-Natrium, niedermolekulare Heparine), Antibiotika, Corticoide, Antiinfektiosia, Aknewirkstoffe, Lokalanästhetika, Antiphlogistika, Antihistaminika oder Antipsoriatika;  
systemische Wirkstoffe, wie zum Beispiel nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (z. B. Diclofenac-Natrium, Diclofenac-Diethylaminsalz, Etofenamat, Flufenaminsäure, 2-Hydroxyethylsalicylat, Ibuprofen, Indometacin, Piroxicam), Opiatrezeptor-Agonisten und -Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Fentanyl, Pentazocin, Pethidin, Tilidin, Tramadol, Naloxon), Histaminantagonisten (z. B. Baminolactat, Chlorphenoxamin-HCl, Clemastinhydrogenfumarat, Dimetindenmaleat, Pheniraminhydrogenmaleat), Insuline, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe (z. B. Hypophysenvorderlappenhormone und ihre Hemmstoffe, Hypophyenhinterlappenhormone, Hypothalamushormone), Sedativa/Hypnotika (z. B. Diazepam);  
Wirkstoffe der Gruppe Cytostatika, Cancerostatika, Immunmodulatoren, Vakzine.

Ein bevorzugter dermatologischer Wirkstoff ist beispielsweise Rosmarinsäure oder ein anderer in Pflanzen vorkommender viruzider oder virustatischer Wirkstoff. Ein bevorzugter systemischer Wirkstoff ist beispielsweise ein niedermolekulares oder hochmolekulares Heparin, ein Oligopeptid oder ein Polypeptid. Weitere bevorzugte Wirkstoffe sind Vitamine (E, A, B, C), Muramylpeptide, Doxorubicin, Gentamycin, Gramycinidin, Dexame-thason, Hydrocortison, Progesteron, Prednisolon bzw. davon abgeleitete Derivate und/oder Säure- bzw. Basen-additionssalze.

Mit relevanten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen wird bei entsprechenden Indikationen eine antineoplastische Therapie, eine antimikrobielle und antivirale Therapie sowie weitere Therapieart möglich.

Im allgemeinen sind die Wirkstoffmengen in therapeutischer Hinsicht sehr gering, so daß z. B. für den Fall löslicher Wirkstoffe Löslichkeiten von 0,5 bis 12 g/100 ml Fluorcarbon ausreichend für eine medizinische Anwendung sind. Sollten diese Löslichkeiten nicht gegeben sein, so ist auch die Emulgierung über das noch nicht vollständig geklärte Zusammenwirken von Fluorcarbon und Phospholipid unter Anwendung bekannter Verfahren möglich, um zu der entsprechenden galenischen Zusammensetzung zu gelangen. Daher sind die Wirkstoffe in der aus bisheriger medizinischer Sicht ausreichenden Menge in den neuen Träger einarbeitbar.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Phospholipide enthaltenden galenischen Zusammensetzung, das darin besteht, daß Phospholipide emulgiert werden mit einem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei ein pharmakologischer Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination in die Emulsion einbe-

# DE 42 21 256 A1

zogen wird, und wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100 Prozent Gewicht/Volumen liegt, und die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate als Wirkstoffträger mit einer Teilchengröße von 50 bis 1000 nm in einen für die topische Anwendung geeigneten Exzipienten eingearbeitet werden.

Besonders bevorzugt ist dabei ein wasserlöslicher lipphiler Wirkstoff oder eine solche Wirkstoffkombination, die sich in dem Fluorcarbon lösen oder dispergiert/suspendiert darin vorliegen. Fluorcarbone sind grundsätzlich sehr hydrophobe organische Flüssigkeiten. Das breite Spektrum der chemischen Molekülstrukturen erlaubt jedoch eine Abstufung der lipophilen Eigenschaften, d. h. die unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften der Wirkstoffe können dann im Einzelfall einem ausgewählten Fluorcarbon angepaßt werden.

Berücksichtigt werden muß bei dem vorliegenden Herstellungsverfahren die oft komplizierte und empfindliche Molekülstruktur der Wirkstoffe mit unterschiedlichen Bindungsstabilitäten. Dies muß sowohl bei der Beladung der Fluorcarbone bzw. Fluorcarbongemische, bei der Wechselwirkung mit den Phospholipiden als auch beim Homogenisierungsprozeß besonders beachtet werden, da durch die Homogenisierung ein externer Energieeintrag erfolgt, mit dem die lamellaren Phospholipidaggregate erzeugt werden. Dieser Energieeintrag muß so bemessen sein, daß die Molekülstruktur der Pharmaka erhalten bleibt. Die Homogenisierung kann durch mechanische Mischer, Ultraschallmischer, Druckhomogenisatoren usw. erfolgen und ist vom Fachmann dem jeweiligen Pharmazeutikum anzupassen. Da Fluorcarbone zugleich als Sauerstoffträger dienen, kann zur Vermeidung von Autoxidationsprozessen der Einsatz von Antioxidantien angezeigt sein.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. In der dazugehörigen Zeichnung bedeuten

Fig. 1 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen (CST) von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan mit Perfluordecalin als Ausgangspunkt  
 Fig. 2 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan mit F-Octylbromid als Ausgangspunkt.

In Tabelle 1 sind einige ausgewählte Fluorcarbone und ihre O<sub>2</sub>-Löslichkeit, ihr Dampfdruck und die kritische Löslichkeitstemperatur dargestellt. Ausgehend von diesen Werten können für Gemische von Fluorcarbonen die gewünschten Charakteristika bei der Penetrierung in die Haut mit Hilfe der erfundungsgemäßem Zusammensetzung ausgewählt werden.

Tabelle 1

	Fluorcarbon	O <sub>2</sub> -Löslichkeit [ml O <sub>2</sub> /100 ml FC]	Dampfdruck P <sub>p</sub> ... [mm Hg]	CST [°C]
30	Perflucroctylbromid	50	14	-24,5
35	Perfluordecalin	40	12,5	22
40	Bis-F(Butyl)ethen	50	12,6	22,5
45	F-cyclohexylmethylmorpholin	42	4	38,5
50	F-Tripropylamin	45	18,5	43
55	F-Dihexylether	45	2	59
60	F-Tributylamin	40	1	59
65	Perfluordecalin-F-Tributyl-amin 1/1	40	7	42
70	Perfluorbutyl-tetrahydrofuran	52	51	29
75	F-methylcyclohexan	57	180	8,2
80	F-Hexan	58	414	20

Beispiel 1

60 Eine 10%ige wäßrige Phospholipidlösung aus Sojalecithin und mit 40% Phosphatidylcholin wurde zusammen mit einem Fluorcarbongemisch aus Perfluordecalin (90%) und F-Dibutylmethylamin (10%) und einem pharmakologischen Wirkstoff in einem Ultraschalldesintegrator unter Kühlung vermischt. Die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Phospholipidaggregate wiesen eine mittlere Teilchengröße von etwa 240 nm auf und enthielten den pharmakologischen Wirkstoff in Wechselwirkung mit dem Fluorcarbongemisch.

## Beispiel 2

## Gel

Das in Beispiel 1 erhaltene Produkt wurde mit den einzelnen Bestandteilen vermischt, wobei die bei galenischen Verfahren üblichen Arbeitsweisen eingesetzt wurden. Dabei ergaben sich für die fertige galenische Zubereitung folgende Anteile:

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	30%	
Diazepam	2%	10
Polyacrylsäure	1%	
TEA	1%	
Konservierungsmittel	0,8%	
Aqua dest.	ad 100%	15

## Beispiel 3

## Alkoholische Lotion

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei folgende Bestandteile gegeben waren:

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	20%	
Ethanol	16%	
Heparin-Na	150 000 iE	
Aqua dest.	ad 100%	25

## Beispiel 4

## Creme

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei folgende Bestandteile gegeben waren:

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	20%	
Clotrimazol	1%	
Vaselimum album	79%	35

## Beispiel 5

## Lotion

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei folgende Bestandteile gegeben waren:

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	20%	
Estradiol	0,5%	
Polyacrylsäure	0,2%	45
TEA	0,2%	
HCOH (37%)	0,2%	
Aqua dest.	ad 100%	

## Patentansprüche

1. Galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung, gekennzeichnet durch asymmetrische lamellare Aggregate, bestehend aus Phospholipiden, pharmakologischen Wirkstoffen und Fluorcarbonen oder Fluorcarbongemischen, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100% Gewicht/Volumen liegt, in einem für die topische Anwendung geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff. 55
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die lamellaren Aggregate von deren Fluorcarbon-Kern ausgehend eine asymmetrische, vorzugsweise dreischichtige Struktur aufweisen.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoroalkylsubstituierten Fluorcloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bicyclischen Aminen, Bis-(perfluoroalkyl)-ethenen oder deren Gemischen ausgewählt sind. 60
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder C<sub>6</sub>—C<sub>9</sub>-Perfluoralkanen besteht.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100% Gewicht/Volumen liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100%, insbesondere im Bereich von 70 bis 100%. 65

# DE 42 21 256 A1

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Phospholipide ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus natürlichen Phospholipiden wie Sojalecithin und Eilecithin sowie synthetischen Phospholipiden, hydrierten Lecithinen und/oder teilhydrierten Phospholipiden in einer Konzentration zwischen 0,5 und 20%.
- 5 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Phosphatidylcholin in einem Anteil von 10 bis 99 Gew.-% vorhanden ist, vorzugsweise 30 bis 99%, insbesondere 70 bis 90%.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß in der verwendeten Lipidfraktion neben Phosphatidylcholin Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 1 bis 5 Gew.-% vorhanden sind.
- 10 9. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe einen oder mehrere der folgenden Gruppen enthält: dermatologische Wirkstoffe, systemische Wirkstoffe, Zytostatika, Cancerostatika, Immunmodulatoren, Vakzine.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Arzneistoff aus der Gruppe Virustatika oder viruzide Arzneistoffe, Antimykotika, Heparine, Antibiotika, Corticoide, Antiinfektiosa, Aknewirkstoffe, Lokalanästhetika, Antiphlogistika, Antihistaminika oder Antipsoriatika ist.
- 15 11. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der systemische Wirkstoff ein Arzneistoff aus der Gruppe der nichtsteroiden Analgetika/Antirheumatika, Opiatrezeptoragonisten, Opiatrezeptor-antagonisten, Heparine, Histaminantagonisten, Insuline, regulatorischen Peptide, Sedativa oder Hypnotika ist.
- 20 12. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der dermatologische Wirkstoff Rosmarinsäure oder ein anderer in Pflanzen vorkommender viruzider oder virustatischer Wirkstoff ist.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der systemische Wirkstoff ein niedermolekulares oder hochmolekulares Heparin, ein Oligopeptid oder Polypeptid ist.
- 25 14. Verfahren zur Herstellung einer Phospholipide enthaltenden galenischen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß Phospholipide emulgiert werden mit einem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei ein pharmakologischer Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination in die Emulsion eingebracht wird, und wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100 Prozent Gewicht/Volumen liegt, und die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate als Wirkstoffträger mit einer Teilchengröße von 50 bis 1000 nm in einen für die topische Anwendung geeigneten Exzipienten eingearbeitet werden.
- 30 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluorcycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bicyclischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)-ethenen oder deren Gemischen ausgewählt sind, und vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluorocetyl bromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder C<sub>6</sub>—C<sub>9</sub>-Perfluoralkanen besteht.
- 35 16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % Gewicht Volumen liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100% und der Anteil an Phosphatidylcholin im Phospholipid im Bereich von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 99%, insbesondere 70 bis 90%.
- 40 17. Verwendung einer galenischen Zusammensetzung durch topische Applikation eines Systems, enthaltend Phospholipide, pharmakologische Wirkstoffe und Fluorcarbone in Form asymmetrischer lamellarer Aggregate, wobei der Fluorcarbonanteil im Bereich von 0,2 bis 100% Gewicht/Volumen liegt und das System in einem für die topische Anwendung typischen Träger wie Salben, Cremes, Lotionen, Pasten, Gele, Puder vorliegt, gegebenenfalls auf einem Verband oder einem Pflaster oder als Spray.

45 Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

50

55

60

65

Fig. 1

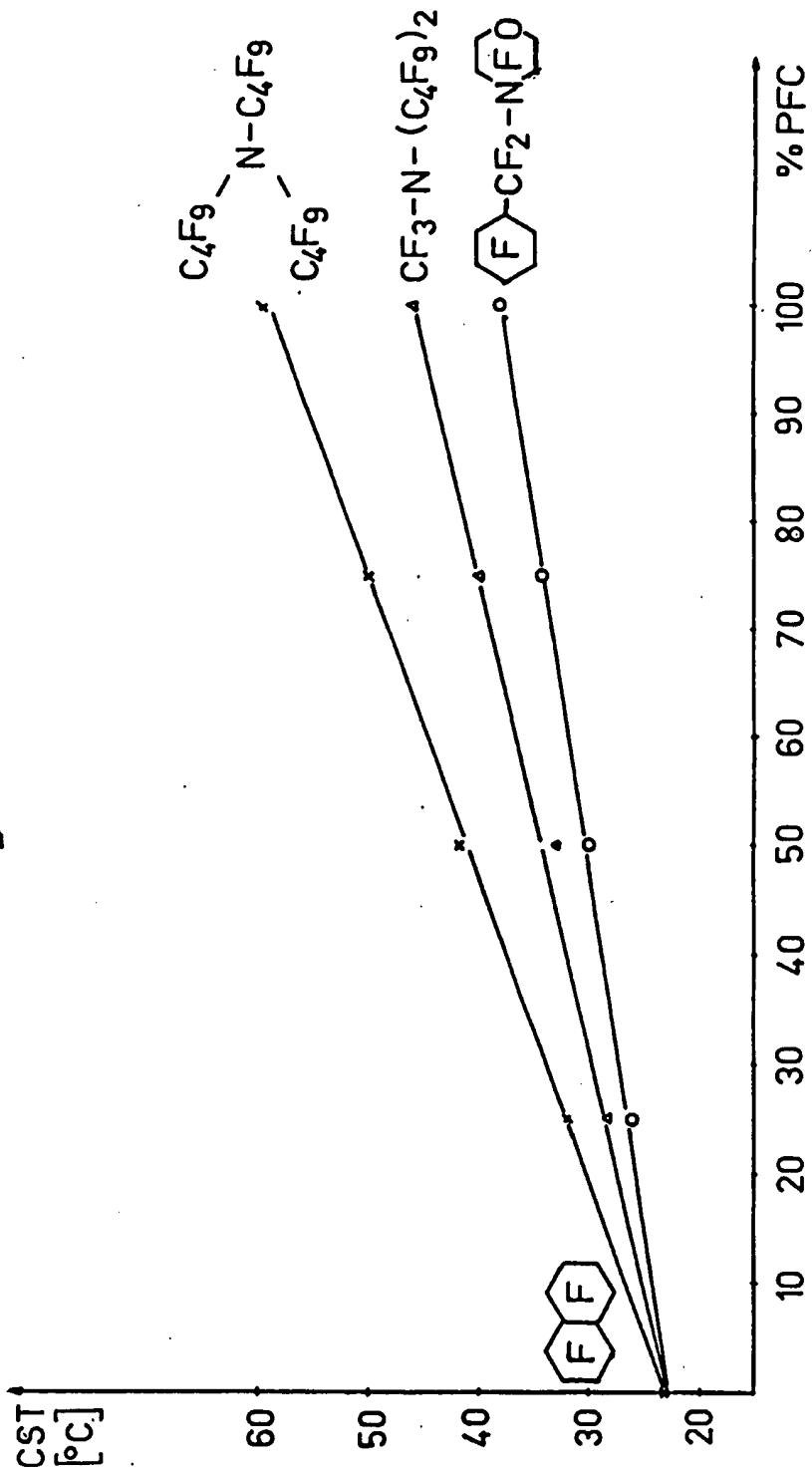


Fig. 2

